

クロルプロパミド結晶多形の溶解挙動

著者	上田 晴久
雑誌名	星薬科大学紀要
号	26
ページ	27-33
発行年	1984
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000054/

クロルプロパミド結晶多形の溶解挙動

上 田 晴 久

星薬科大学 薬剤学教室

Dissolution Behavior of Chlorpropamide Polymorphs

HARUHISA UEDA

Department of Pharmaceutics, Hoshi University

1) はじめに

「同じ化学物質でありながら、結晶構造の異なるもの」が、多形 (polymorph) と定義されている。この多形の存在は元素についても、イオン結晶や分子性結晶についても知られている。むろん医薬品や製剤原料の多形は、現在でもかなり多数知られているが、分析技術の進歩につれて、今後多くの医薬に多形の存在が確認されるものと考えられる。

さて多形分子間の結晶配列の差は、結晶中の分子間力に反映され、多形の間安定性の違いを生ずることになる。一定温度・圧力下に安定な結晶構造を安定形 (stable form)、これより不安定な結晶を準安定形 (metastable form) という。準安定形から安定形に変わることを多形転移 (polymorphic transition) というが、この転移現象が医薬品を取り扱う上でメリットにも、デメリットにもなり、薬剤学分野での結晶多形研究の主要な一因である。すなわち、多形が製剤特性に与える最も重要な影響は溶解性であり、準安定形の溶解度は安定形に比べて常に大きいことより、準安定形が十分に現実的安定性を有するならば、溶解性や吸収率の向上を期待することができる。しかし、

見かけ上安定である準安定形を原薬として製剤化を行い、その製剤の調製中または貯蔵中に転移を起こし、溶解度低下に基づく結晶成長により、軟膏などの品質劣化や、固形剤の効力低下も指摘されている¹⁾。

本稿では、著者らが行って来た一連の「スルホニル尿素類の薬効に関係する物理化学的性質」の研究の一部分を構成するクロルプロパミド結晶多形の溶解挙動についての定量的な解析の試みについて述べてみたい。

1. クロルプロパミドの結晶多形

临床上繁用されている経口血糖降下薬、クロルプロパミドは、D. L. Simmons ら²⁾により3種、Burger³⁾により5種の結晶多形と1種の溶媒和化合物が報告されている。さらに1982年には Al-Saieq ら⁴⁾により5種の結晶多形が報告されている。それらの溶解挙動については、D. L. Simmons らは in vitro で溶出試験、in vivo ではビーグル犬を用い、また Al-Saieq らは in vitro で U. S. P. XIX の回転バスケット法により検討を行っている。しかし、それらの溶出試験方法は非常に単純な方法で行われており、厳密な意味での定量的解析は行われていない。またクロルプロ

本研究の一部は昭和57年度星薬科大学大谷研究助成の対象となったものである (紀要委員会)

ロバミドの結晶多形について報告された結晶形の数の相異，研究者間でのそれら調製法と特性との関連性の欠如から，より詳細な検討は興味あることと考えられる。

2. 液底体法による溶解挙動の検討

8種の結晶多形を D. L. Simmons 及び Al-Saieq らの文献により調製した^{2,4)}。しかしながら，Al-Saieq らの報告どおり，彼らの結晶形 I から V までの中で，結晶形 I は Simmons らの C 形と同一であり，さらに結晶形 IV は Simmons らの安定形結晶 A 形と同一であることを X 線回折と IR より確認したため，結晶形 A, B, C, と II, III, V の 6 種類について溶解挙動を検討した。

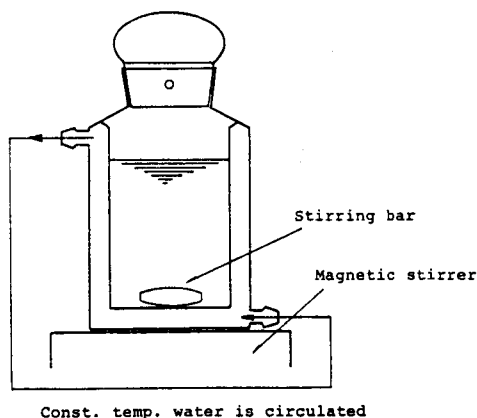


Fig. 1. Apparatus for the Determination of Solubility

液底体法の実験装置を Fig. 1 に示す。各試料を 100 メッシュ 通過の微粉末とし，それぞれ飽和溶解度以上の一定量を取り，あらかじめ一定温度に保った溶出液 50 ml 中に加える。直ちにスターラーで激しく攪拌し経時的に溶出液約 2 ml を採取し，メンブランフィルターを用いて過し薬物濃度を UV 法により測定した。結果を Fig. 2 に示す。準安定形結晶 II 形と C 形が特異な溶解挙動を示し，他の結晶形は一般的な溶解曲線を示している。II 形と C 形の溶解曲線は安定形結晶の溶解度

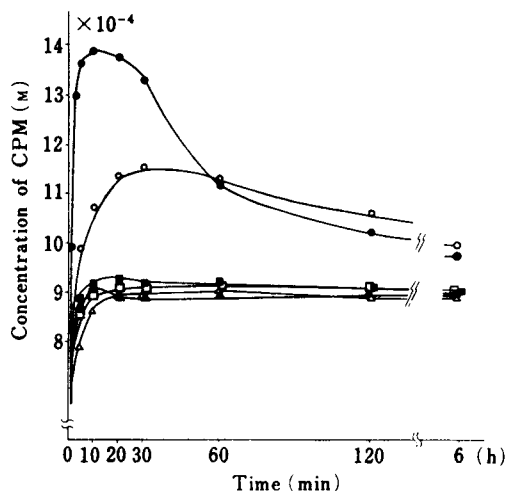


Fig. 2. Dissolution Curves of Chlorpropamide polymorphs in 50 ml of pH 2.0 KCl-HCl Buffer at 30°C by the Dispersed Amount Method

□, form A; ■, form B; ○, form C; ●, form II; △, form III; ▲, form V. Each value is the mean of three experimental runs.

を越えて極大に達し，漸次減少して安定形結晶 A 形の溶解度に近づき，最終的には一致する。結晶多形の場合でも，溶質となった場合は同じ拡散数を持つと考えられることよりこの溶解速度の違いは飽和濃度の違いを意味している。すでに水中において相律的に準安定である無水物の粉末を水に溶解させると，今回と同様な特異な溶解曲線を示すことはよく知られている^{5,6)}。また準安定形を溶かした場合，溶質の濃度が極大を示した後減少している事実は，少なくとも安定形結晶の溶解度に対して過飽和現象を示し，時間の経過とともに溶質(安定形結晶)が析出することを示していると考えられる。この点に関しては，液底体法により分散そして攪拌された II 形と C 形の 6 時間後の結晶形を X 線回折法で検討することにより，安定形 A 形への相変化を確認しており，Fig. 3 に結果を示した。上述の結果より，準安定形 II 形と C 形の溶解速度は他の結晶形に比べ明らかに大きく，しかも水中で急速に安定形 A 形へ変化することを

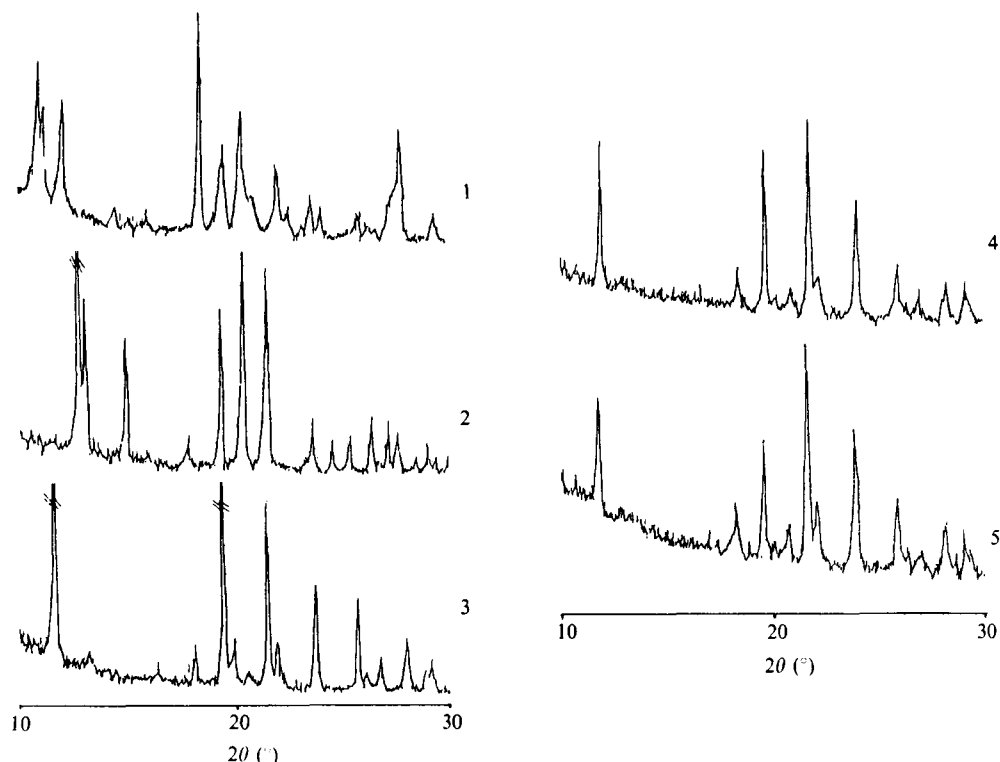


Fig. 3. X-Ray Diffraction Patterns of Form II and Form C before and after Dissolution by the Dispersed Amount Method

1: form II before the dissolution experiment. 2: form C before the dissolution experiment. 3: form A (stable form). 4: form II at 6h after the dissolution experiment. 5: form C at 6h after the start of the dissolution Rigaku Denki Geigerflex D-2 diffractometer, Ni-filtered Cu- K_2 radiation.

明らかにした。

しかし、Fig. 2のような極大点が現われる現象は粉末を溶解させた場合、つまり表面積が大きく短時間のうちに多量に溶けるときのみに観察されるが、実験条件を規定することがむずかしく、定量的取り扱いができない。そこで準安定形Ⅱ形とC形の溶解挙動の定量的な把握を目的として溶出表面積を一定に保つことのできる静止円板法により溶解性を検討した。

3. 静止円板法による溶解挙動の検討

Fig. 4に示した溶解速度測定装置により行った。各試料を外径3cm、内径1.3cmのステンレス

製の臼に入れ島津IR用油圧プレスにより円盤状に成形する。これをFig. 4に示した装置のホルダー内に固定し、薬物の溶解面がスターラー側を向いた状態で固定する。

以下に具体的な実験条件を示した。

試料 250mg

溶出液 精製水 (deionized water) 250ml

スターラー回転数 (50), 100, (300)rpm

温度 10°, 20°, 30°, 40°

円盤成形圧 200kg/cm²

円盤成形時間 5分

以上の条件で溶出させ、経時的に溶出液2mlを採取し、溶出液中の濃度をUVスペクトル法によ

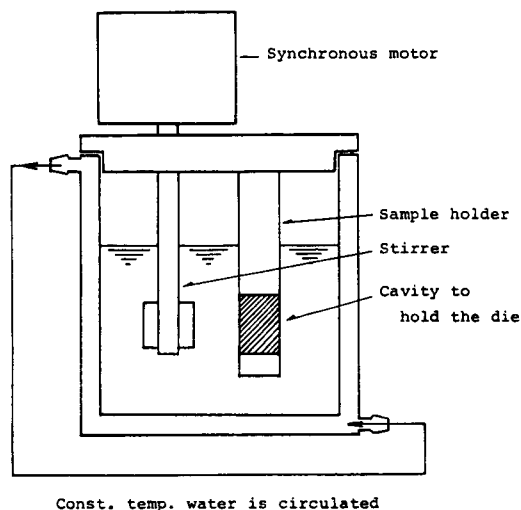


Fig. 4. Apparatus for the Determination of Dissolution Rate

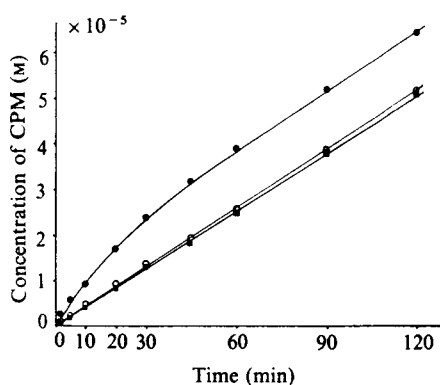


Fig. 5. Initial Dissolution Curves of Form II, Form A and Form C in 250ml of Deionized Water by the Stationary Disk Method (30°C, 100rpm)
 ●, form II; ○, form C; ■, form A. Each value is the mean of five experimental runs.

り測定した。Fig.5は静止円盤法による溶解を示したものである。準安定形Cは予測に反し、安定形Aとはほぼ同じ溶解性を示し、Noyes-Nernstの溶解速度式に従った。この結果は先の液底体法の結果と矛盾することから、成形円盤表面のX線回折を行った。Fig. 6に示すように、準安定形Cは

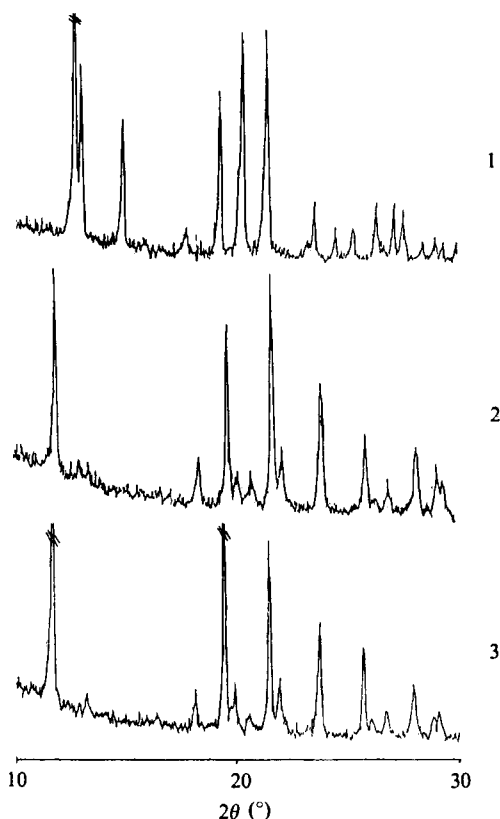


Fig. 6. X-Ray Diffraction Patterns of Form C before and after Compression into a Disk
 1: form C before compression. 2: form C after compression. 3: intact form A (stable form).

円盤成形圧により安定形Aへの多形転移が生じていた。このような圧力による転移はバルビタール結晶多形にも報告がある。⁷⁾ 表面積一定が実験条件の回転盤法及び静止円盤法では、加圧により多形転移を生ずる結晶多形の溶解性の定量的取り扱いが困難である。

一方準安定形IIはFig. 5に示すように、初期において速やかに溶解するが、以後急激に溶解速度が減少し Noyes-Nernst の溶解速度式に従わなかった。減少後の溶解速度は安定形Aの速度と一致し、溶解初期における多形転移により安定形Aが溶出表面に析出して表面を覆うことが推測され

る。このことは溶出試験後の試料表面のX線回折によっても確認された。以上の考察に基づき、この準安定形Ⅱの溶解現象を野上らにより報告された無水物の溶解を解析する理論⁹⁾の応用により検討した。式の成立過程の詳細は他の成書⁹⁾を参考にしていただくことにし、野上らは次式のような溶解速度式を導いている。

$$dc/dt = K_t \{ C_{sm} \cdot \exp(-K_r \cdot t) + C_{so} [1 - \exp(-K_r \cdot t)] \} \dots \dots \textcircled{1}$$

ここで C_{sm} 及び C_{so} はそれぞれ準安定形及び安定形の飽和濃度、 K_t 及び K_r はそれぞれ拡散移行及び結晶析出(多形転位を含む)の速度定数である。 $t=0$ のとき $C=0$ であるから式①を積分すると、準安定形の溶解曲線は次式のように与えられる。

$$C = K_t (C_{sm} - C_{so}) [1 - \exp(-K_r \cdot t)] / K_r + K_r \cdot C_{so} \cdot t \dots \dots \textcircled{2}$$

この式の右辺第1項は転移前の溶解、第2項は転移安定形析出完了後の溶解に相当する。この2式により、Fig. 5について解析を行えば、他の方法、特に静的な方法では求めることのできない K_r や C_{sm} が求められる。

式2の解析は図的解法も可能であるが、誤差を小さく精度良く求めるために、マイコンにより非線型最小二乗法プログラムを用い各パラメーターを算出した。^{9,10)} Fig. 7に各温度における溶解曲線を示した。いずれの温度においても初期における溶解速度の急激な立ち上がり、それ以後の直線的な溶解パターンが得られた。またみかけ上の溶解曲線の変曲点は、温度の増大に伴ってより初期に認められる傾向があり、析出過程の温度依存

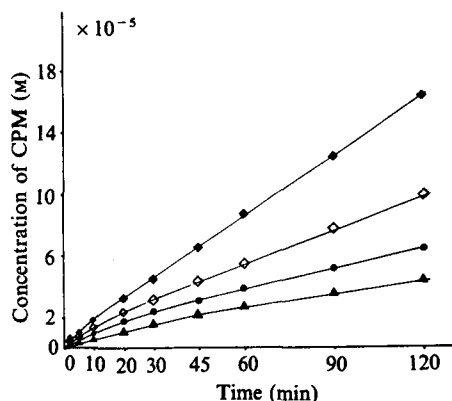


Fig. 7. Initial Dissolution Curves of Form II in 250ml of Deionized Water at 20, 30, 40 and 50°C under Stirring (100rpm) by the Stationary Disk Method
◆, 50°C; ◇, 40°C; ●, 30°C; ▲, 20°C.
Each value is the mean of five experimental runs.

性が予想された。式2を用い Fig. 7のデータから各溶解パラメーターを求め Table I に示した。温度の上昇により K_r 値及び K_t 値はいずれも増大し、これらの Arrhenius プロットは良好な直線性を示したことより析出および溶解両過程の活性化エネルギー(E_a)を算出しその値を Table II に示した。野上らはパラハイドロキ安息香酸とフェノバルビタールについて、溶解中に生ずる無水物から水和物への析出過程の E_a 値を求めており、その値をそれぞれ14.1及び9.99 Kcal/molと報告している。⁹⁾ 本実験の準安定形Ⅱから安定形Aへの転移析出過程が比較的溶解の初期において起こり得ることを E_a の値からも裏

TABLE I. Saturated Concentrations, C_{sm} and C_{so} , and Rate Constants of Crystallization and Dissolution, K_r and K_t , at Various Temperatures under Stirring at 100 rpm

Sample	Temperature (°C)	$C_{sm} \times 10^3$	$C_{so} \times 10^4$	$K_r \times 10^2$	$K_t \times 10^4$
Form II	20	1.70	6.69	2.36	3.49
	30	2.54	9.44	4.56	4.38
	40	3.12	13.90	10.03	5.43
	50	4.15	20.33	20.33	6.32

TABLE II. Activation Energies, E_a , of Crystallization and Dissolution in Deionized Water (kcal/mol)

Sample	Crystallization process	Dissolution process
Form II	13.73	3.89

TABLE III. Thermodynamic Values Calculated for Chlorpropamide Polymorphs II and A

Sample	Transition temperature (°C)	Heat of solution (kcal/mol)	Heat of transition (kcal/mol)	ΔG_{30° (cal/mol)
Form II	127	4.58	-2.38	-575
Form A		6.96		

付けたと考えられる。また溶解が拡散律速で進行する場合、溶解の E_a 値は通常数 Kcal/mol で、界面反応などが律速となる場合に比較して極めて小さい。¹¹⁾ 従ってクロルプロパミドの溶解は、本実験条件下では拡散律速で進行していることが示唆された。

次に C_{sm} 値と C_{so} 値の温度変化から、Fig. 8 に示すように Van't Hoff プロットを行った。2 直線の交点より転位温度、傾斜の差より転位熱が求められる。さらに両結晶多形間の自由エネルギーの変化(ΔG)を求め、それらの値を Table III に示した。得られた両結晶多形間の転移温度127°Cそして転位熱-2.38Kcal/mol を確認のため D

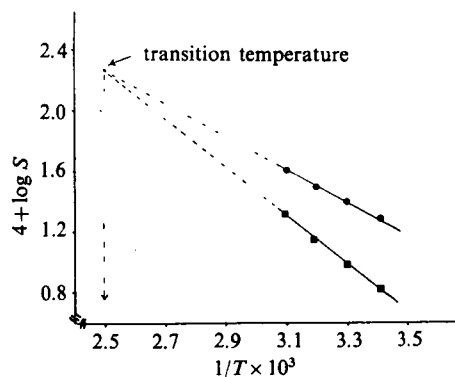


Fig. 8. The van't Hoff Plots for Chlorpropamide Poly morphs II and A in Deionized Water
S. solubility; ●, form II; ■, form A.

SCにより直接測定することを試みたが、転移温度が融点129°Cに近いため困難であった。Aguiar と Zelmer ら¹²⁾ はクロラムフェニコールの結晶多形間の ΔG が-774cal/molと大きい場合、それら多形間の吸収そして血中濃度に差を生ずるが、 ΔG が-251cal/molのフルフェナム酸の場合には薬物吸収に差が生じないことを報告している。また横山ら¹³⁾もスルホニル尿素類の1つであるアセトヘキサミドの結晶多形の ΔG が-89.9cal/molであり、そのバイオアベイラビリティに差のないことを報告している。本実験でのクロルプロパミド(Ⅱ形とA形)の ΔG は約-600cal/molと比較的大きい。しかし多形転移速度の大きいことが、これまでの報告²⁾においてバイオアベイラビリティに差が見られなかった原因であると考えられた。一般に多形転移の起こり方は、物質の種類、外部条件により迅速であったり緩慢であったりするが、安定性に欠ける準安定形結晶でもアラビアゴム末やゼラチン等の保護コロイドを作り安定性を向上させることが知られている。¹⁴⁾ 従って準安定Ⅱ形結晶をなんらかの手段で転移を抑えることにより、バイオアベイラビリティを向上させる可能性は高いと考えられる。

4. おわりに

液底体法および静止円盤法による結晶多形の溶

解速度の定量的解析法の一例を述べたが、今後も多くの結晶多形で本実験法が有効であることが確認されることが望まれる。また加圧により容易に多形転移が起るような結晶多形をも評価しうる実験法の確立も重要であると考ええる。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、本学大谷研究助成金を使わせていただいたことに感謝申し上げます。さらに研究の場を与えて下さり、本稿を御校閲下さった薬剤学教室永井恒司教授に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 津田恭介, 野上寿 医薬品開発基礎講座16, 製剤設計法(2), Physical Pharmacy <上>, 地人書館, 東京, 1971.
- 2) D. L. Simmons, R. J. Ranz and N. D. Gyanchandani, Can. J. Pharm. Sci., 8, 125 (1973).
- 3) A. Burger, Sci. Pharm., 43, 152 (1975).
- 4) S. S. Al-Saieq and G. S. Riley, Pharm. Acta Helv., 57, 8 (1982).
- 5) E. Shefter, T. Higuchi: J. Pharm. Sci., 52, 781 (1963).
- 6) H. Nogami, T. Nagai and T. Yotsuyanagi, Chem. Pharm. Bull., 17, 499 (1969).
- 7) H. Nogami, T. Nagai, E. Fukuoka and T. Yotsuyanagi, Chem. Pharm. Bull., 17, 23 (1969).
- 8) 例えば津田恭介, 野上寿 医薬品開発基礎講座15, 製剤設計法(1), Biopharmacy, 地人書館, 東京, 1971など.
- 9) This calculation was carried out on a Toshiba PASOPIA microcomputer with the "MULTI" program.
- 10) "MULTI": Y. Tanaka and K. Yamaoka, "Kagakusha no Tame no Maicon Gaido," Nankodo, Ltd., Tokyo, 1981.
- 11) H. Nogami, T. Nagai, and A. Suzuki, Chem. Pharm. Bull., 14, 336 (1966).
- 12) A. J. Aguiar and J. E. Zelmer, J. Pharm. Sci., 58, 983 (1969).
- 13) T. Yokoyama, T. Umeda, K. Kuroda, K. Sato, and Y. Takagishi, Chem. Pharm. Bull., 27, 1476 (1979).
- 14) E. Shefter and T. Higuchi, J. Pharm. Sci., 52, 781 (1963).